

閉塞性黄疸肝切除後の再生肝における胆汁分泌能に関する実験的研究

金沢大学外科学第二講座 (主任：宮崎逸夫教授)

秋 山 高 儀

(昭和62年5月30日受付)

閉塞性黄疸肝に対する大量肝切除後の病態を、特に胆汁分泌能の面から解明するため、雑種成犬を用いて、無黄疸70%肝切除犬(無黄疸群)と、1週間閉塞性黄疸70%肝切除犬(黄疸群)を作製し、閉塞前、肝切除前、肝切除後1, 3, 7, 28日目に肝重量回復率、肝組織血流量、病理組織学的所見、血液生化学的検査所見、胆汁量、胆汁組成について検索を行った。肝重量回復率は肝切除後の全期間を通じ、無黄疸群に比し黄疸群で低い値を示し、黄疸群で肝重量回復の遅延がみられた。肝組織血流量は無黄疸群では肝切除後に低下傾向を認めた。無黄疸群では黄疸解除後に有意の低下を認めたが、肝切除後は無黄疸群と差はなかった。病理組織学的所見では無黄疸群に比し黄疸群で肝再生像のピークがやや遅れて出現し、黄疸群では28日目でも中等度の肝再生像がみられた。血液生化学的検査成績では総蛋白、GOT値、GPT値、ヘパラスチンテスト値は両群間に差はなく、総ビリルビン値、AIP値、 γ GTP値は黄疸群で肝切除後に有意に高い値を示したが、肝切除後3日目ないし7日目には無黄疸群と有意の差は認められなくなった。肝重量当り胆汁量は、無黄疸群では肝切除後3日目に増加し、7日目以後は肝切除前の値に復した。これに対し、黄疸群では3日目は無黄疸群と同様の値であったが、7日目以後も増加し、無黄疸群に比し高い値を示した。胆汁中pH値は肝切除後1日目、3日目で無黄疸群に比し黄疸群で有意に低い値を示した。胆汁浸透圧は肝切除時に無黄疸群に比し黄疸群で有意に高い値を示した。胆汁中総胆汁酸排泄率は肝切除後7日目に無黄疸群に比し黄疸群で有意に高い値を示した。また、肝重量当り肝胆汁量と総胆汁酸排泄率の相関関係では肝切除後に両群の回帰直線に差はなく、黄疸群では総胆汁酸排泄率の増加にともない胆汁量が増加していた。胆汁中総ビリルビン排泄率は両群間に差はなく、良好な排泄を示した。胆汁中 Na^+ 濃度は両群とも肝切除後にやや低下する傾向がみられたが、両群間に差はなかった。胆汁中 Cl^- 濃度は肝切除前、肝切除後1日目、3日目で無黄疸群に比し黄疸群で有意に高い値を示した。胆汁中 HCO_3^- 排泄率は肝切除後1日目で無黄疸群に比し黄疸群で有意に低い値を示した。以上より、1週間閉塞性黄疸肝に対する70%肝切除術後では、肝重量の回復の遅延がみられ、閉塞性黄疸による障害が再生肝に加わったことにより胆汁分泌能の予備能が過剰に賦活化され、胆汁酸依存性胆汁の増加による胆汁量の増加をきたすものと推論した。

Key words hepatectomy, liver regeneration, bile secretion, bile acid, obstructive jaundice

近年、肝門部胆管癌あるいは胆嚢癌などに対する肝切除術の適応の拡大にともない、閉塞性黄疸症例に対し大量肝切除術(肝切)を施行する機会が増加し、閉塞性黄疸肝の肝予備能や肝切除後再生肝の病態の解明が必要となってきた。動物実験では、1931年、Mann

ら¹⁾の犬を用いた閉塞性黄疸肝切除に関する実験以来、肝再生能^{2)~6)}、肝の代謝⁷⁾⁸⁾、あるいは肝予備能^{9)~11)}などの研究が行われてきたが、胆汁分泌能については、いまだ報告がみられていない。一方、胆汁分泌機構については、胆汁生成部位から毛細胆管性胆汁と細胆管

Abbreviations: AIP, alkaline phosphatase; CA, cholic acid; CDCA, chenodeoxycholic acid; DCA, deoxycholic acid; GOT, glutamic oxaloacetic transaminase; GPT, glutamic pyruvic transaminase; LCA, lithocholic acid; UDCA, ursodeoxycholic acid; γ GTP,

性胆汁とに分けられ、さらに前者は胆汁酸依存性胆汁と胆汁酸非依存性胆汁に分けて考えられており^{12)~16)}、この胆汁分画の概念を基礎として各種の病態下における胆汁分泌能が論じられてきたが、近年、この概念について異説を唱える報告がみられるようになった^{17)~19)}。

そこで、著者は閉塞性黄疸肝切除後の病態、特に再生肝における胆汁分泌能を解明する目的で、閉塞性黄疸肝 70% 切除犬を作製し、再生肝における肝重量回復率、肝組織血流量、病理組織学的所見、胆汁量、胆汁組成などについて検索を行った。

その結果、閉塞性黄疸肝切除後の再生肝における胆汁分泌能について興味ある知見を得たので報告する。

対象および方法

I. 実験動物および作製法

体重 9~15 kg の雑種成犬を使用した。麻酔は術前約 24 時間絶食として塩酸ケタミンを筋注し、背臥位に固定した。その後、ミオブロックで筋弛緩を得、気管カニューレを挿管し、酸素、笑気、フローセンで調節呼吸を行った。

1. 無黄疸 70% 肝切除犬（無黄疸群）の作製法

1) 初回手術

肝切時の胆汁を無麻酔下で得るために初回手術として総胆管外瘻と胆嚢摘除術を行った。麻酔下に上腹部正中切開で開腹し、まず、肝外胆管の走行を確認し、70% 肝切除術には適さないものは除外した。ついで、水素ガスクリアランス血流計を用いて、肝組織血流量を測定した。つぎに、胆嚢摘除術を行い、十二指腸近傍にて総胆管を切離し、肝側断端へアトム静脈カテーテル（5~6 French size）を挿入し、総胆管外瘻とした。外瘻チューブは正中創より皮下を通し、前頸部に固定した。術中の補液として生食水を使用し、術直後に抗生物質（マーキン、1g）を点滴静注した。術後の補液は行わず、術後 12 時間より自由に食餌を摂取させた。

2) 70% 肝切除術

外瘻と手術侵襲の影響を考慮し、初回手術 1 週間後に 70% 肝切除術を施行した。無麻酔下で胆汁採取を行った後、麻酔下に上腹部正中切開で開腹し、肝組織血流量を測定した後、図 1 に示すように肝の左側 4 葉（left lateral, left central, quadrate and right central lobes）と尾状葉（caudate lobe）の乳様突起（papillary processus）を切除した。術中の補液は初回

手術時と同様に行い、術後の補液として術後 6~12 時間に 5~10% glucose 加電解質液約 1000 cc を投与した。抗生物質の投与は初回手術時と同様に行った。術後の食餌は、経時的観察による方法では 1 日目の測定が終った後与え、各期間屠殺による方法の 1 日目屠殺群では屠殺時まで絶食とした。その他の群については初回手術時と同様にした。なお、正常犬 15 頭の全肝重量に対するこの切除領域の重量比が $70.4 \pm 0.6\%$ （平均値 \pm 標準偏差）であったため、以下この切除領域を全肝の 70% 領域としてあつかった。以上の操作によって作製した実験モデルを無黄疸群とした（図 1）。

2. 閉塞性黄疸 70% 肝切除犬（黄疸群）の作製法

無黄疸 70% 肝切除犬と同様に初回手術で肝組織血流量の測定と胆嚢摘除術、総胆管外瘻術を行い、1 週間後、外瘻チューブを閉鎖し、皮下に埋没して閉塞性黄疸を作製した。さらに、1 週間後外瘻チューブを開放し、無麻酔下で胆汁を採取した。その後、麻酔下に開腹し、肝組織血流量を測定した後、無黄疸群と同様に 70% 肝切除術を施行した。この実験モデルを黄疸群とした。

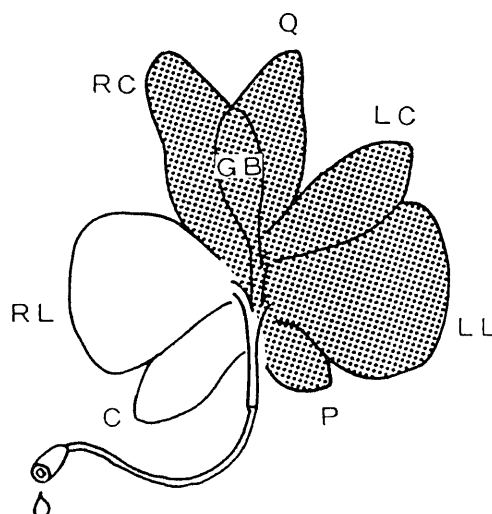


Fig. 1. Canine liver

RL, right lateral lobe; RC, right central lobe; Q, quadrate lobe; LC, left central lobe; LL, left lateral lobe; C, caudate lobe; P, papillary process; GB, gallbladder. The shaded area represents the portion removed by procedure of 70% hepatectomy. External biliary fistula was constructed by inserting a polyethylene tube into common bile duct.

γ glutamyl-transpeptidase; 肝切, 肝切除術; 無黄疸群, 無黄疸 70% 肝切除犬; 黄疸群, 閉塞性黄疸 70% 肝切除犬。

II. 検査項目および方法

1. 各期間屠殺による方法

各期間屠殺による方法では、肝切除1日目、3日目、7日目、28日目に麻酔下に開腹し、肝組織血流量を測定したのち屠殺し、肝重量回復率、肝の病理組織学的所見について検討した。肝組織血流量は初回手術時と肝切除前にも測定した。肝の病理組織学的所見の検索は肝切除時の切除肝でも行った。各群の検索頭数は4～5頭である(図2)。

1) 肝重量回復率

70%切除肝重量より推定した肝切除前の全肝重量を100とし、肝切除後の各時期に測定した残存肝の重量を百分率で表した。

2) 肝組織血流量

水素ガスクリアランス血流計(ユニーク・メディカル社)を用い、針電極を尾状葉のほぼ中心に刺入し、約20分間放置静止し、電極を安定させた後、水素ガスを0.5 ml/min、約1分～1分30秒吸入させ、水素ガスクリアランスカーブのピークの1分後から1分間の

カーブで肝組織血流量を求めた²⁰⁾。

3) 肝の病理組織学的所見

肝切除時および屠殺時に得た肝をホルマリン固定後、パラフィン包埋し、薄切した切片のヘマトキシリン・エオジン染色を病理組織学的に検討した。

2. 経時的観察による方法

経時的観察による方法の無黄疸群では肝切除前、肝切除後1日目、3日目、7日目、28日目に、黄疸群では外瘻チューブ閉塞前(閉塞前)、肝切除前、肝切除後1日目、3日目、7日目、28日目に血液生化学的検査、胆汁量の測定、胆汁の生化学的検査を行った。胆汁中総胆汁酸、総ビリルビン、Na⁺、Cl⁻、HCO₃⁻の検討に際しては、肝重量当りの機能を評価するため、濃度とともに肝重量当りの排泄率を求めた。肝重量当り胆汁量と総胆汁酸排泄率の相関関係の検討に際しては、無黄疸群の肝切除前と黄疸群の閉塞前の値を一括してControlとした。胆汁の採取は採取前約24時間の絶食後、無麻酔で外瘻チューブより行った。黄疸群の肝切除前の胆汁採取は黄疸解除1時間後から1時間行った。検索頭数

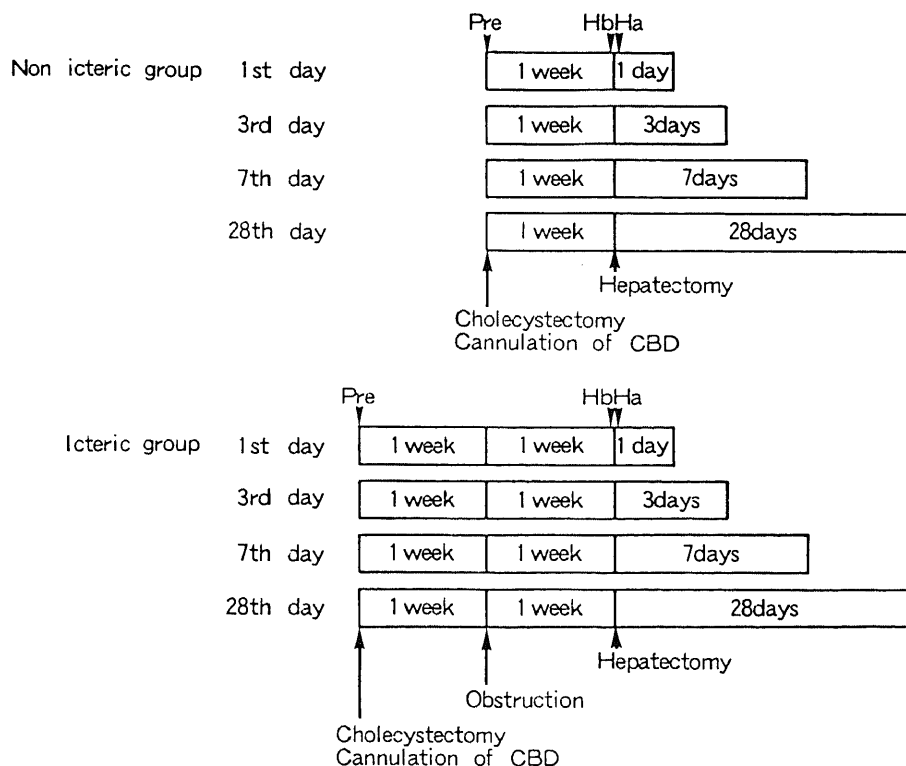


Fig. 2. Experimental design: Dogs are sacrificed 1, 3, 7 and 28 days after hepatectomy for the studies of hepatic tissue blood flow, liver weight and histopathological changes. Pre, first operation; Hb before hepatectomy; Ha, after hepatectomy; CBD, common bile duct.

は各群7頭であるが、無黄疸群の3頭と黄疸群の2頭が7日目の測定以後に、外瘻チューブの閉塞あるいは抜去のために脱落し、28日目の測定はそれぞれ4頭、5頭となった(図3)。

1) 血液生化学的検査

- i. 血清総蛋白, Biuret 法²¹⁾
 - ii. 血清 glutamic oxaloacetic transaminase 値(血清 GOT), U-V 法²²⁾
 - iii. 血清 glutamic pyruvic transaminase 値(血清 GPT), U-V 法²²⁾
 - iv. 血清 alkaline phosphatase 値(血清 AIP), kind-king 法²³⁾
 - v. 血清 γ -glutamyl-transpeptidase 値(血清 γ GTP), L- γ -glutamyl-paradimethyl aminoaniride 法²⁴⁾
 - vi. 血清ビリルビン値, Jendrassik-Cleghorn 法²⁵⁾
 - vii. ヘパプラスチンテスト値, ヘパプラスチン用試薬(エーザイ株式会社製)を用いた。
 - viii. 血清総胆汁酸値, 酸素法²⁶⁾
- #### 2) 胆汁量の測定および胆汁の生化学的検査
- 前述したように無麻酔下で外瘻チューブに連結管を接合し、肝胆汁を採取し、以下の項目を測定した。
- i. 胆汁量
 - ii. 胆汁 pH 値, HM-10B 型 pH メーター (Tokyo Toa) を使用した。
 - iii. 胆汁浸透圧, 氷点降下法 (アコム株式会社製 Osmette A) を使用した。

iv. 胆汁中胆汁酸値

胆汁酸の定量にはガスクロマトグラフィー法を用いた。ガスクロマトグラフィー法による胆汁酸定量については Maeda ら²⁷⁾の方法に準じて図4のような手順で行い、各々の数値を積分法で算出した。

なお、ガスクロマトグラフィーの機器は島津 GC-7A (FID 検出器) を使用した。カラムには 0.2% Poly-110/クロモソルブ W-HP (80~100 メッシュ, 内径 2.6 mm, 長さ 2.6 m) を使用した。温度条件はカラム部分 240°C, 資料注入部および検出器は 340°C とした。キャリアガスとしてヘリウムを流速 60 ml/min で用い、チャートスピードは 5 mm/min とした。胆汁酸の検索項目は以下のごとくである。

- a. 総胆汁酸 (total bile acid)
- b. コール酸 (cholic acid, CA)
- c. デオキシコール酸 (deoxycholic acid, DCA)
- d. ケノデオキシコール酸
(chenodeoxycholic acid, CDCA)
- e. リトコール酸 (lithocholic acid, LCA)
- f. ウルソデオキシコール酸

(ursodeoxycholic acid, UDCA)

g. 肝重量当り胆汁量と総胆汁酸排泄率の相関関係
両群それぞれの肝重量当り胆汁量と総胆汁酸排泄率の相関関係を検討した。

v. 胆汁中総ビリルビン値, Jendrassik-Cleghorn 法²⁵⁾

vi. 胆汁中 Na^+ 値, 炎光法²⁸⁾

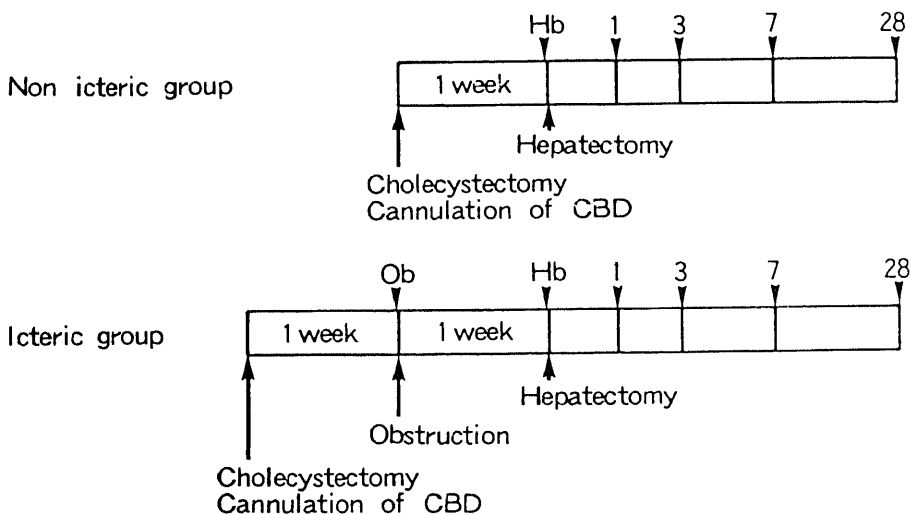


Fig. 3. Experimental design: Samples of blood and bile are obtained serially from the same dogs as indicated by arrow heads in the figure.

Ob, before obstruction; Hb & CBD, referred to Fig. 2.

vii. 胆汁中 Cl^- 値, 電量滴定法²⁹⁾

viii. 胆汁中 HCO_3^- 値, Natelson 超微量ガス分析器による法³⁰⁾

3. 推定肝重量測定法

経時的観察による方法における各時期の推定肝重量を, 各期間の屠殺による方法で求めた肝重量回復率から算出した。すなわち, 28 日目の実測肝重量と予測肝重量 (全肝重量×各期間屠殺による方法で求めた肝重量回復率) によって各時期の予測肝重量を補正し, 推定肝重量とした。計算式は下記のごとくである。

$$n \text{ 日目推定肝重量} = [(A-D) \times (B-D) / (C-D)] + D$$

A: n 日目予測肝重量, B: 28 日目実測肝重量, C: 28 日目予測肝重量, D: 残存肝重量

ただし, 28 日目まで経過観察できなかった 5 頭では予測肝重量を推定肝重量とした。

また, 黄疸群の閉塞前の推定肝重量は閉塞性黄疸による肝の腫大を考慮にいれるため, 無黄疸群と黄疸群の肝切除前の体重当り肝重量の平均値を用い, 閉塞性黄

疸による肝の膨張率を下記の式より求めた。

膨張率 = 黄疸群肝切除前の体重当り肝重量 / 無黄疸群肝切除前の体重当り肝重量

この膨張率で黄疸群の肝切除前の全肝重量を除することにより黄疸群の閉塞前の推定肝重量を求めた。

III. 実験成績の統計学的検討

統計学的検討は, 2 群間の平均値の差の検定には Student t-test を用い, 各群での各時期間の平均値の差の検定は一元分散分析後, Scheffe の多量比較法を用い行った。また, 相関係数の有意性の検定には t-test を用い, 回帰直線の回帰係数および y 軸外挿値の差の検定には England³¹⁾の方法を用いた。P 値が 0.05 未満の場合には有意差ありと判定した。なお, 成績は平均値±標準偏差で表した。

成 績

1. 肝重量回復率

70%肝切除後の残存肝重量の回復率は, 両群とも肝切除後に急速に増加した。しかし, 全経過を通じ無黄疸群に比し黄疸群で肝重量の再生が遅延する傾向がみられ, 特に, 7 日目では無黄疸群 $64.4 \pm 6.8\%$ (以下, 単位省略), 黄疸群 52.1 ± 7.0 , 28 日目では無黄疸群 85.9 ± 2.0 , 黄疸群 64.0 ± 11.2 と, 有意に無黄疸群に比し黄疸群で低い値を示した (図 5)。

2. 肝組織血流量

肝組織血流量は, 無黄疸群では前値は 90.4 ± 26.2 ml/min/100 g liver (以下, 単位省略) であったが, 肝切除後は全経過を通じ前値に比し低下傾向を認めた。黄疸群では前値は 93.2 ± 29.2 であったのに対し, 肝切除前では 62.4 ± 26.3 と, 有意の低下を認めた。しかし, 肝切除 1 日目には 81.1 ± 14.2 と回復し, 以後も横這いを示し, 無黄疸群と差はなかった (図 6)。

3. 病理組織学的所見

胆管周囲, 胆管上皮層あるいは腔内への好中球の浸潤を胆管炎とし, 毛細胆管腔内の胆汁栓の存在を胆汁うっ滞とし, 肝細胞索の多層化, 索パターンの乱れ, 小葉内の nodularity を肝再生として検討した。無黄疸群では肝切除前には胆汁うっ滞, 胆管炎, 肝再生の所見はみられなかった。肝切除 1 日目では, 胆汁うっ滞がみられたが, 胆管炎はみられなかった。肝再生の所見としてわずかに肝細胞索の多層化がみられたのみであった。3 日目では, 胆汁うっ滞がみられ, 肝細胞索の多層化, 索パターンの乱れ, nodularity などの肝再生の所見が高度にみられた (図 7)。7 日目では, 軽度の胆汁うっ滞が持続し, 肝再生像も 3 日目と同様に著明であった。28 日目では, 軽度の胆汁うっ滞がみられ, 肝再生像は軽度となった。黄疸群では肝切除前には著名

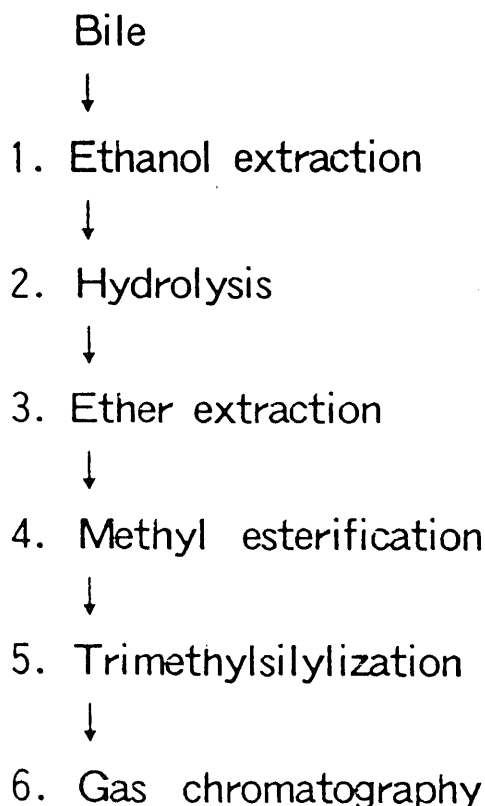


Fig. 4. Diagram of the procedure for bile acid analysis.

な胆汁うっ滞, 胆管炎, 細胆管増生を認めた. 肝切後 1 日目では, 高度の胆汁うっ滞が持続し, 胆管炎, 細胆管増生は軽度となり, 軽度の肝再生像が出現した. 3 日目では, 胆汁うっ滞は同様に持続し, 胆管炎も認めた. 肝再生像は 1 日目と同程度で軽度であった. 7

日目では胆汁うっ滞は軽度となり, 胆管炎の所見はほぼ消失し, 細胆管増生もみられず, 肝再生像は高度となった (図 8). 28 日目では, 軽度の胆汁うっ滞が持続し, 肝再生像は中等度に認められた. 以上, 両群を比較すると, 胆汁うっ滞は黄疸群で当然高度であったが,

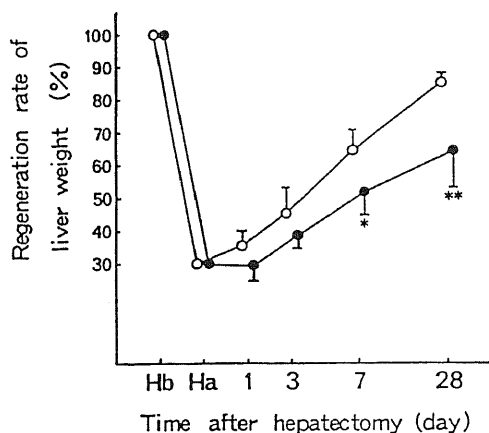


Fig. 5. Changes of recovery rate of liver weight after 70% hepatectomy in two groups. $\circ-\circ$, non-icteric group; $\bullet-\bullet$, icteric group. Each value represents the mean \pm SD in four to five dogs. *, $p < 0.05$ compared to non-icteric group; **, $p < 0.01$ compared to non-icteric group; Hb & Ha, referred to Fig. 2.

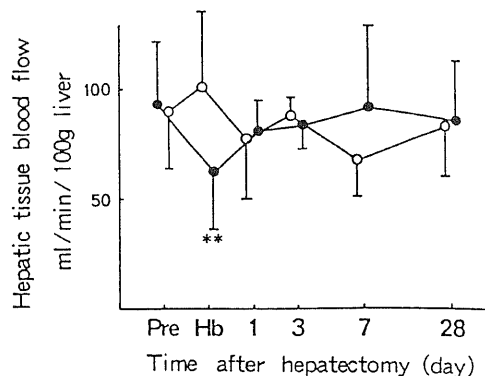


Fig. 6. Changes of hepatic blood flow in two groups. $\circ-\circ$, non-icteric group; $\bullet-\bullet$, icteric group. Each value represents the mean \pm SD in 17 to 19 dogs on Pre and Hb, and in four to five dogs after 70% hepatectomy. **, referred to Fig. 5; Pre, referred to Fig. 2.

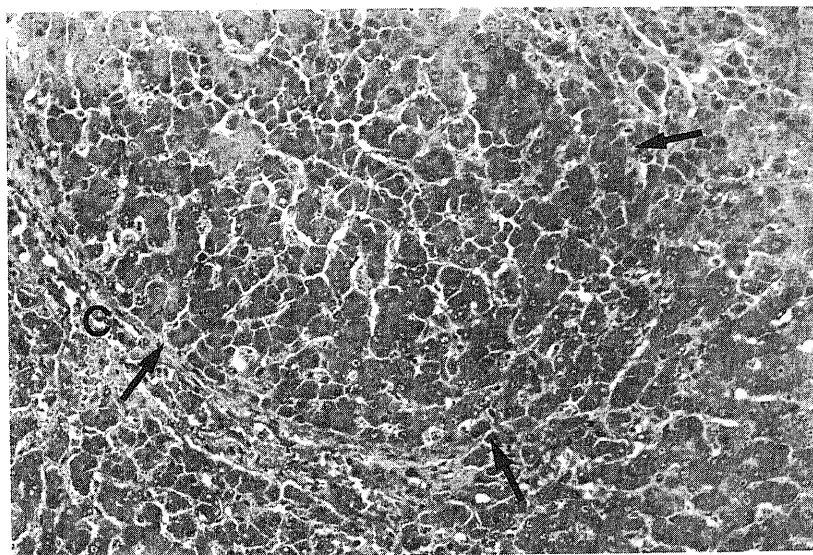


Fig. 7. Histologic appearance of the liver of non-icteric group on the third day after hepatectomy, showing a vague nodule (arrows) composed of hyperplastic hepatocytes with multicell-thickness in a hepatic lobule. C, Central vein. HE $\times 300$.

無黄疸群でも軽度に見られた。胆管炎は無黄疸群では全経過を通じ認めず、黄疸群では肝切前に高度に認め、肝切後7日目にはほぼ消失した。肝再生像は無黄疸群に比し黄疸群ではそのピークがやや遅れて出現し、28日目まで持続した。

4. 血液の生化学的検査成績

1) 血清総蛋白値

無黄疸群では肝切前、 5.81 ± 0.67 g/dl (以下、単位省略)であったが、肝切後1日目に 4.73 ± 0.34 と低下を認め、以後漸増し、28日目には 5.95 ± 0.34 となった。黄疸群では閉塞前 5.95 ± 0.39 、肝切前 6.30 ± 0.34 であったが、1日目に 5.21 ± 0.59 と低下を認め、以後

無黄疸群と同様に漸増し、28日目には 6.42 ± 0.67 となった。全経過を通じ、両群間に有意の差はなかった(表1)。

2) 血清 GOT 値

無黄疸群では肝切前 40.6 ± 15.3 U (以下、単位省略)であったが、肝切後1日目に 281.3 ± 126.7 と上昇し、以後漸減し、28日目には 53.0 ± 11.7 となった。黄疸群では閉塞前 39.9 ± 5.0 であったが、肝切前に 260.0 ± 241.1 と上昇を認め、肝切後1日目に 359.1 ± 151.8 とさらに上昇し、以後漸減し、28日目には 62.4 ± 33.1 となった。肝切後は両群間に差はなかった(表2)。

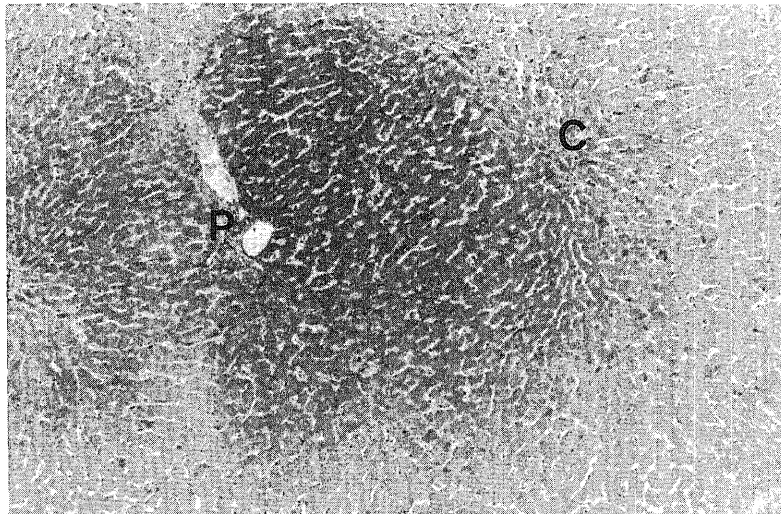


Fig. 8. Histologic appearance of the liver of icteric group on the 7th day after hepatectomy, showing a disturbed cord pattern with multicell-thickness. P, Portal vein; C, referred to Fig. 7. HE, $\times 150$.

Table 1. Changes of serum protein after 70% hepatectomy in two groups

Time after hepatectomy	Serum protein (g/dl)	
	Non-icteric	Icteric
Ob		5.95 ± 0.39
Hb	5.81 ± 0.67	6.30 ± 0.34
1st day	$4.73 \pm 0.34^*$	5.21 ± 0.59
3rd day	4.96 ± 0.41	5.60 ± 0.62
7th day	5.51 ± 0.57	6.11 ± 0.26
28th day	5.95 ± 0.34	6.42 ± 0.67

Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. Ob, before obstruction; Hb, before hepatectomy. *, $p < 0.05$ compared to Hb in non-icteric group.

Table 2. Changes of serum GOT after 70% hepatectomy in two groups

Time after hepatectomy	Serum GOT (U)	
	Non-icteric	Icteric
Ob		39.9 ± 5.0
Hb	40.6 ± 15.3	$260.0 \pm 241.1^{**}$
1 day	$281.3 \pm 126.7^{**}$	$359.1 \pm 151.8^{**}$
3 days	92.3 ± 32.1	128.3 ± 50.2
7 days	69.0 ± 26.0	69.3 ± 18.0
28 days	53.0 ± 11.7	62.4 ± 33.1

Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. **, $p < 0.01$ compared to non-icteric group; **, $p < 0.01$ compared to Hb in non-icteric group; **, $p < 0.01$ compared to Ob in icteric group.

3) 血清 GPT 値

無黄疸群では肝切前 67.1 ± 42.9 U (以下, 単位省略) から, 肝切後 1 日目に 239.4 ± 105.9 と上昇し, 以後漸減した. 黄疸群では閉塞前 89.7 ± 84.8 から, 肝切前に 2099.0 ± 2794.6 と上昇し, 以後漸減した. 各時期で両群を比較すると, 両群間に有意の差はなかったが, 黄疸群で高値を示す傾向がみられた (表 3).

4) 血清 AIP 値

無黄疸群では肝切前 12.4 ± 6.2 U (以下, 単位省略) であったが, 肝切後 1 日目に 29.7 ± 10.2 , 3 日目に 52.6 ± 28.8 と上昇し, 以後横這いであった. 黄疸群では閉塞前 8.9 ± 4.8 であったが, 肝切前に 265.3 ± 87.6 と上昇し, 以後漸減した. 各時期の両群の値を比較すると, 肝切前, 肝切後 1 日目には無黄疸群に比し黄疸群で有意に高い値を示したが, 3 日目以後は有意差はなかった (表 4).

5) 血清 γ GTP 値

Table 3. Changes of serum GPT after 70% hepatectomy in two groups

Time after hepatectomy	Serum GPT (U)	
	Non-icteric	Icteric
Ob		89.7 ± 84.8
Hb	67.1 ± 42.9	2099.0 ± 2794.6
1 st day	239.4 ± 105.9	1071.6 ± 1306.6
3 rd day	176.4 ± 92.6	799.1 ± 952.6
7 th day	187.0 ± 176.6	345.1 ± 314.8
28 th day	108.3 ± 95.1	153.0 ± 172.6

Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs.

Table 4. Changes of serum AIP after 70% hepatectomy in two groups

Time after hepatectomy	Serum AIP (U)	
	Non-icteric	Icteric
Ob		8.9 ± 4.8
Hb	12.4 ± 6.2	$265.3 \pm 87.6^{***}$
1 st day	29.7 ± 10.2	$199.4 \pm 88.7^{***}$
3 rd day	52.6 ± 28.8	106.0 ± 81.4
7 th day	$63.7 \pm 36.8^*$	105.9 ± 50.4
28 th day	57.8 ± 29.6	24.7 ± 13.2

Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. *, referred to table 1: ** & ***, referred to table 2.

無黄疸群では肝切前 7.4 ± 6.1 mu/ml (以下, 単位省略) であったが, 肝切後 7 日目に 19.4 ± 15.8 , 28 日目に 17.5 ± 12.4 と軽度上昇する傾向がみられた. これに対し, 黄疸群では閉塞前は 3.7 ± 1.2 であったが, 肝切前に 102.1 ± 35.9 と上昇し, 肝切後は漸減した. 各時期の両群の値を比較すると, 肝切前, 肝切後 1 日目, 3 日目には無黄疸群に比し黄疸群で有意に高い値を示したが, 7 日目以後は有意差はなかった (表 5).

6) 血清総ビリルビン値

無黄疸群では全経過を通じて変動はなかった. 黄疸群では肝切前に 5.99 ± 1.33 mg/dl (以下, 単位省略) と上昇し, 肝切後, 黄疸解除により漸減し, 7 日目には 1.06 ± 0.44 と正常値となった. 各時期の両群の値を比較すると, 肝切前, 肝切後 1 日目には無黄疸群に比し黄疸群で有意に高い値を示したが, 3 日目以後は有意差はなかった (表 6).

7) ヘパプラスチンテスト値

Table 5. Changes of serum γ GTP after 70% hepatectomy in two groups

Time after hepatectomy	Serum γ GTP (mu/ml)	
	Non-icteric	Icteric
Ob		3.7 ± 1.2
Hb	7.4 ± 6.1	$102.1 \pm 35.9^{****}$
1 st day	5.9 ± 2.7	$55.0 \pm 21.1^{****}$
3 rd day	7.1 ± 3.1	$42.0 \pm 14.6^{***}$
7 th day	19.4 ± 15.8	21.8 ± 6.9
28 th day	17.5 ± 12.4	11.6 ± 9.6

Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. *, $p < 0.05$ compared to Ob in icteric group: ** & ***, referred to table 2.

Table 6. Changes of serum total bilirubin after 70% hepatectomy in two groups

Time after hepatectomy	Serum total bilirubin (mg/dl)	
	Non-icteric	Icteric
Ob		0.26 ± 0.11
Hb	0.63 ± 0.43	$5.99 \pm 1.33^{****}$
1 st day	0.80 ± 0.35	$2.91 \pm 1.02^{****}$
3 rd day	0.77 ± 0.66	1.59 ± 0.77
7 th day	0.77 ± 0.38	1.06 ± 0.44
28 th day	0.53 ± 0.10	0.36 ± 0.26

Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. ** & ***, referred to table 2.

無黄疸群では肝切前 $97.1 \pm 23.0\%$ (以下, 単位省略) であったが, 肝切後 1 日目に 34.8 ± 8.6 と低下し, 以後漸増し, 28 日目には 91.0 ± 27.9 と回復した。黄疸群でも閉塞前 128.6 ± 33.1 , 肝切前 121.3 ± 46.2 であったが, 肝切後 1 日目に 44.9 ± 13.2 と低下し, 以後漸増し, 同様に 28 日目には 112.3 ± 58.9 と回復した。各時期の面群の値を比較したが, 両群間に差はなかった (表 7)。

8) 血清総胆汁酸値

無黄疸群では肝切前は 10.9 ± 5.3 nM/ml (以下, 単位省略) であったが, 肝切後 1 日目, 3 日目に軽度の上昇を示し, 7 日目以後は肝切前と同様の値であった。黄疸群では閉塞前は 8.6 ± 3.4 であったが, 肝切前には 483.0 ± 183.3 と上昇した。肝切後 1 日目には 38.7 ± 21.4 と急速に低下し, 以後横這いを示した。各時期の両群の値を比較すると, 肝切前と肝切後 7 日目に無黄疸群に比し黄疸群で有意に高い値を示した (表 8)。

5. 胆汁量および胆汁の生化学的検査成績

無黄疸群肝切前の体重当り肝重量は 27.7 ± 3.6 g/kg ($n=22$) で, 黄疸群肝切前の体重当り肝重量は 38.0 ± 5.9 g/kg ($n=19$) であり, 1 週間閉塞性黄疸による肝の膨張率を次式のごとく求めた。

膨張率 = 黄疸群肝切時の体重当り肝重量 / 無黄疸群肝切時の体重当り肝重量 = $38.0 / 27.7 = 1.37$

この膨張率で黄疸群肝切前の肝重量を除し, 黄疸群の閉塞前の推定肝重量を求めた。

1) 胆汁量

体重当り胆汁量は, 無黄疸群では肝切前は 0.71 ± 0.25 ml/h/100 g liver (以下, 単位省略) であったが, 肝切後 1 日目に 0.22 ± 0.09 と低下を認め, 3 日目に 0.52 ± 0.17 と肝切前の値近くまで回復し, 以後横這い

を示した。黄疸群では閉塞前は 0.67 ± 0.31 であったが, 肝切前に 0.92 ± 0.28 とやや上昇した。肝切後 1 日目には 0.28 ± 0.19 と低下を認め, 3 日目に 0.72 ± 0.35 と回復し, 7 日目, 28 日目ではさらに増加した。各時期の両群の値を比較すると, 3 日目以後は無黄疸群に比し黄疸群で高い値を示す傾向がみられ, 7 日目では黄疸群で有意に高い値を示した (図 9)。

肝重量当り胆汁量は無黄疸群では肝切前は 2.55 ± 1.00 ml/h/100 g liver (以下, 単位省略) で, 肝切後 1 日目ではやや低下した。肝切後 3 日目に 3.84 ± 1.61 と肝切前に比し増加し, 以後漸減し, 28 日目では 2.08 ± 0.27 となった。黄疸群では閉塞前は 2.76 ± 1.31 で肝切前には著変はなかった。肝切後 1 日目に 3.11 ± 3.27 とやや増加し, さらに 3 日目 5.03 ± 1.94 , 7 日目 5.45 ± 2.34 と増加し, 28 日目でも 4.39 ± 1.67 と肝切前に比し増加していた。各時期の両群の値を比較すると, 肝切後 7 日目, 28 日目では無黄疸群に比し黄疸群で有意に高い値を示した (図 10)。

2) 胆汁 pH 値

無黄疸群では肝切前は 7.56 ± 0.18 であったが, 肝切後 1 日目に 7.78 ± 0.16 と上昇し, 以後漸減した。黄疸群では閉塞前 7.69 ± 0.15 であったのに対し, 肝切前に軽度低下し, 肝切後 1 日目に 7.24 ± 0.28 とさらに低下し, 以後も低値を維持した。各時期の両群の値を比較すると, 肝切後 1 日目, 3 日目では無黄疸群に比し黄疸群で有意に低い値を示した (表 9)。

3) 胆汁中浸透圧

無黄疸群では肝切前 287 ± 15 mEq/l (以下, 単位省略) で, 肝切後 7 日目まではほぼ肝切前と同様の値を示したが, 28 日目のみ 310 ± 8 とやや高い値を示した。黄疸群では閉塞前 293 ± 10 で, 肝切前に 315 ± 17 とやや高い値を示したが, 肝切後は閉塞時とほぼ同様の値

Table 7. Changes of hepaplastin test after 70% hepatectomy in two groups

Time after hepatectomy	Hepaplastin test (%)	
	Non-icteric	Icteric
Ob		128.6 ± 33.1
Hb	97.1 ± 23.0	121.3 ± 46.2
1 st day	$34.8 \pm 8.6^{**}$	$44.9 \pm 13.2^{**}$
3 rd day	$44.0 \pm 7.4^{**}$	$53.4 \pm 13.6^{*}$
7 th day	82.0 ± 11.2	100.0 ± 27.1
28 th day	91.0 ± 27.9	112.3 ± 58.9

Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. *, referred to table 5; ** & **, referred to table 2.

Table 8. Changes of serum total bile acid after 70% hepatectomy in two groups

Time after hepatectomy	Serum total bile acid (nM/ml)	
	Non-icteric	Icteric
Ob		8.6 ± 3.4
Hb	10.9 ± 5.3	$483.0 \pm 183.3^{****}$
1 st day	28.0 ± 21.5	38.7 ± 21.4
3 rd day	48.5 ± 71.2	58.6 ± 37.9
7 th day	11.8 ± 5.6	$37.7 \pm 24.3^{*}$
28 th day	12.8 ± 4.5	26.1 ± 29.1

Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. *, $p < 0.05$ compared to non-icteric group; ** & **, referred to table 2.

を示した。各時期の両群の値を比較すると、肝切前では無黄疸群に比し黄疸群で有意に高い値を示した(表10)。

4) 胆汁中胆汁酸値

i. 総胆汁酸

胆汁中総胆汁酸濃度は無黄疸群では肝切前は 15.3 ± 5.1 mg/ml (以下, 単位省略)であったが, 肝切後1日目に 9.6 ± 4.0 と低下を認め, 以後漸増し, 28日目は 16.8 ± 5.0 と回復した。黄疸群では閉塞前は 17.0 ± 5.8 であったが, 肝切前に 10.1 ± 3.5 と低下し,

肝切後1日目にさらに 6.8 ± 2.6 と低下し, 以後漸増し, 28日目は 21.4 ± 7.9 となった。各時期の両群の値を比較すると, 無黄疸群に比し黄疸群で肝切後7日目に有意に高い値を示した(図11)。

肝重量当り総胆汁酸排泄率は無黄疸群では肝切前は 40.0 ± 27.1 mg/h/100 g liver (以下, 単位省略)であったが, 肝切後1日目に 22.2 ± 13.8 と低下し, 3日目に 38.8 ± 24.7 とやや増加し, 以後横這いであった。黄疸群では閉塞前は 50.1 ± 39.9 であったが, 肝切前に 26.8 ± 11.0 と低下し, 肝切後1日目に 21.9 ± 24.4 と

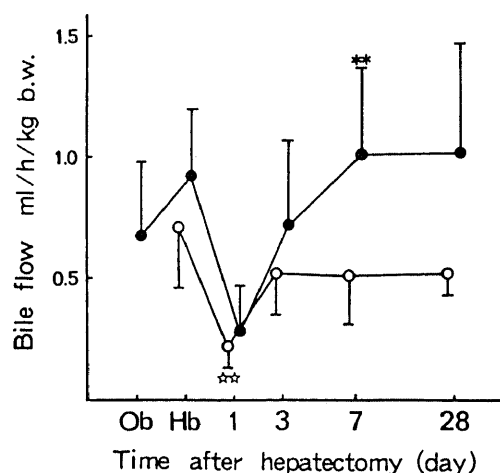


Fig. 9. Changes of hepatic bile flow rate per unit body weight after 70% hepatectomy in two groups. ○—○, non-icteric group; ●—●, icteric group. Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. **, referred to Fig. 5; ☆☆, $p < 0.01$ compared to Hb in non-icteric group; Ob referred to Fig. 3; Hb, referred to Fig. 2.

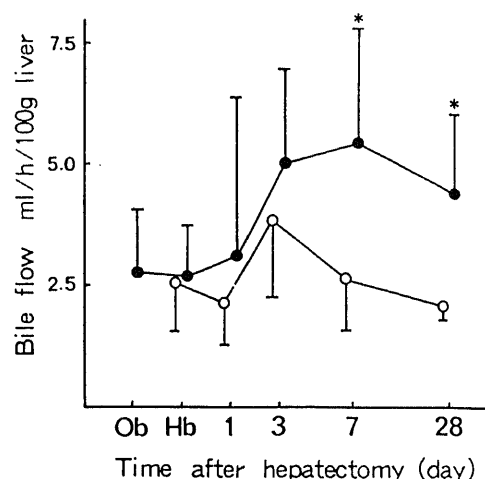


Fig. 10. Changes of hepatic bile flow rate per unit liver weight after 70% hepatectomy in two groups. ○—○, non-icteric group; ●—●, icteric group. Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. *, referred to Fig. 5.

Table 9. Changes of pH in bile after 70% hepatectomy in two groups

Time after hepatectomy	pH in bile	
	Non-icteric	Icteric
Ob		7.69 ± 0.15
Hb	7.56 ± 0.18	7.46 ± 0.32
1 st day	7.78 ± 0.16	$7.24 \pm 0.28^{**}$
3 rd day	7.51 ± 0.14	$7.08 \pm 0.21^{****}$
7 th day	$7.05 \pm 0.42^*$	7.31 ± 0.19
28 th day	7.12 ± 0.47	7.21 ± 0.32

Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. *, referred to table 1; ** & **, referred to table 2.

Table 10. Changes of osmotic pressure in bile after 70% hepatectomy in two groups

Time after hepatectomy	Osmotic pressure (mOsm/l)	
	Non-icteric	Icteric
Ob		293 ± 10
Hb	287 ± 15	$315 \pm 17^{***}$
1 st day	289 ± 16	296 ± 7
3 rd day	281 ± 7	290 ± 6
7 th day	288 ± 16	292 ± 4
28 th day	310 ± 8	292 ± 12

Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. **, referred to table 2; *, referred to table 5.

さらに低下し、3日目以後漸増し、28日目には 99.3 ± 67.2 となった。各時期の両群の値を比較すると、無黄疸群に比し黄疸群で、肝切除7日目に有意に高い値を示し、28日目でも同様の傾向を示した (図 12)。

ii. コール酸

無黄疸群では肝切除前は $85.4 \pm 10.0\%$ (以下、単位省略) であったが、肝切除1日目には 90.8 ± 7.0 と軽度の上昇傾向を示し、3日目、7日目と横這いし、28日目には 73.8 ± 5.8 と低下した。黄疸群では閉塞前は 78.9 ± 11.9 であったが、肝切除前は 87.1 ± 7.8 と上昇を認め、肝切除1日目に 78.7 ± 9.3 と低下し、3日目、7日目に再び上昇し、28日目には 69.8 ± 9.8 と低下した。両群間に有意の差はなかった (表 11)。

iii. デオキシコール酸

両群で全期間を通じ検出されなかった (表 11)。

iv. ケノデオキシコール酸

無黄疸群では肝切除前は $14.4 \pm 9.8\%$ (以下、単位省略) であったが、肝切除1日目には 9.2 ± 7.0 と低下を認め、3日目、7日目と横這いし、28日目には 25.9 ± 5.5 と上昇した。黄疸群では閉塞前は 21.0 ± 11.8 であったが、肝切除前は 12.9 ± 7.8 と低下を認め、肝切除1日目に上昇し、3日目に再び低下し、以後漸増した。各時期の両群の値を比較すると、肝切除1日目で無黄疸群に比し黄疸群で有意に高い値を示した (表 11)。

v. リトコール酸

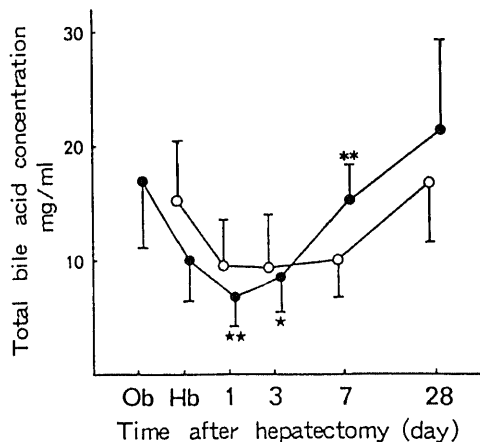


Fig. 11. Changes of total bile acid concentration after 70% hepatectomy in two groups.

○—○, non-icteric group; ●—●, icteric group. Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. **, referred to Fig. 5; ★, $p < 0.05$ compared to Ob in icteric group; ★★, $p < 0.01$ compared to Ob in icteric group.

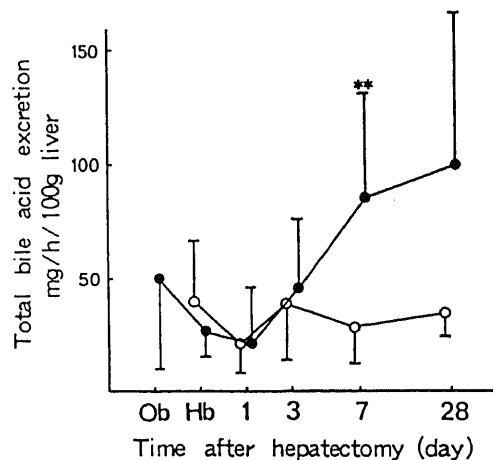


Fig. 12. Changes of total bile acid excretion rate after 70% hepatectomy in two groups.

○—○, non-icteric group; ●—●, icteric group. Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. **, referred to Fig. 5.

Table 11. Changes of bile acids in bile after 70% hepatectomy in two groups

Time after hepatectomy	Non-icteric (%)					Icteric (%)				
	CA	DCA	CDCA	LCA	UDCA	CA	DCA	CDCA	LCA	UDCA
Ob						78.9 \pm 11.9	0	21.0 \pm 11.8	0	0.1 \pm 0.1
Hb	85.4 \pm 10.0	0	14.4 \pm 9.8	0	0.1 \pm 0.5	87.1 \pm 7.8	0	12.9 \pm 7.8	0	0
1 st day	90.8 \pm 7.0	0	9.2 \pm 7.0	0	0	78.7 \pm 9.3	0	21.1 \pm 8.7*	0	0.2 \pm 0.3
3 rd day	93.9 \pm 5.8	0	5.8 \pm 6.8	0	0.3 \pm 0.3	89.5 \pm 11.5	0	9.8 \pm 10.4	0	0.7 \pm 1.1
7 th day	92.1 \pm 9.0	0	7.6 \pm 8.6	0	0.3 \pm 0.5	84.2 \pm 11.3	0	15.6 \pm 11.2	0	0.2 \pm 0.4
28 th day	73.8 \pm 5.8	0	25.9 \pm 5.5	0	0.3 \pm 0.5	69.8 \pm 9.8	0	30.0 \pm 9.7	0	0.2 \pm 0.2

Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. CA, cholic acid; DCA, deoxycholic acid; CDCA, chenodeoxycholic acid; LCA, lithocholic acid; UDCA, ursodeoxycholic acid; *, referred to table 8.

両群で全期間を通じ検出されなかった(表 11)。

vi. ウルソデオキシコール酸

両群で全期間を通じ 1%以下と微量であった(表 11)。

vii. 肝重量当り胆汁量と総胆汁酸排泄率の相関関係

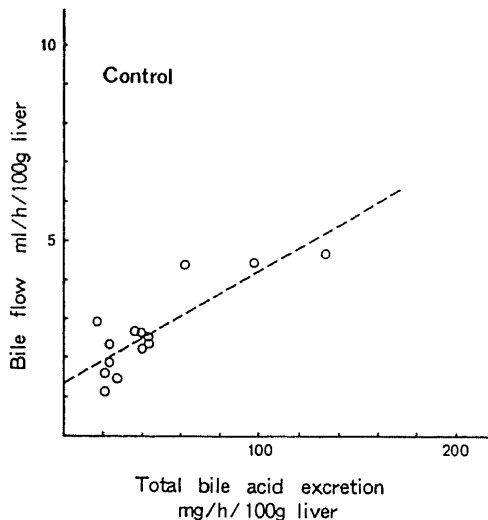


Fig. 13. Correlation between bile flow rate and total bile acid excretion rate in controls. Biles obtained just before hepatectomy (Hb) in non-icteric group and those obtained just before obstruction of common bile duct (Ob) in icteric group served as controls.

○, $y = 0.029x + 1.37$, $r = 0.844$ ($n = 14$), $p < 0.01$.

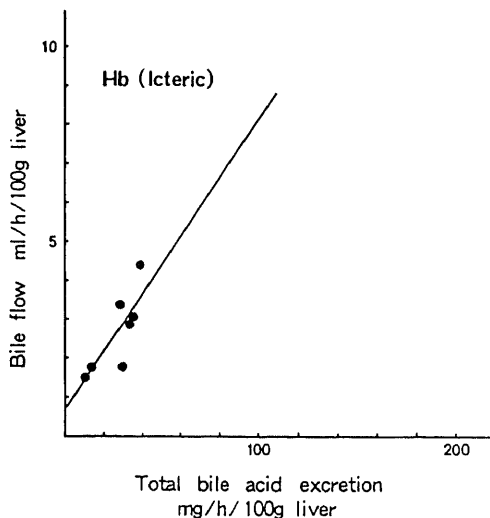


Fig. 14. Correlation between bile flow rate and total bile acid excretion rate in icteric group at Hb.

●, $y = 0.074x + 0.71$, $r = 0.781$ ($n = 7$), $p < 0.05$.

検索頭数の少なかった無黄疸群の 28 日目の両群を除き、他のすべての時期で両群ともに肝重量当り胆汁量と総胆汁酸排泄率の間に相関関係がみられた。

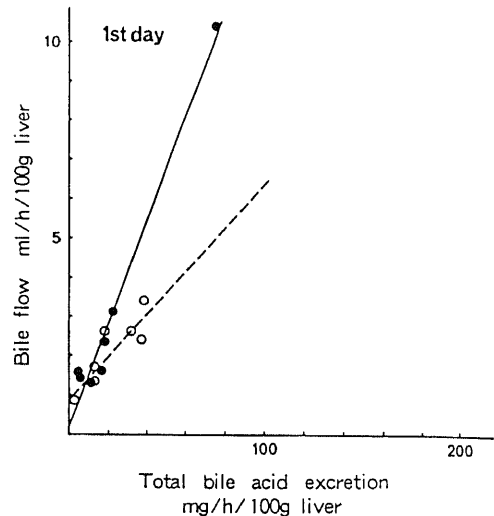


Fig. 15. Correlation between bile flow rate and total bile acid excretion rate in two groups on the first day after hepatectomy.

○, non-icteric group, $y = 0.054x + 0.93^b$, $r = 0.866$ ($n = 7$), $p < 0.05$; ●, icteric group, $y = 0.132^b x + 0.22^{a,b}$, $r = 0.987$ ($n = 7$), $p < 0.01$ (a, $p < 0.01$ compared to non-icteric group; b, $p < 0.01$ compared to control).

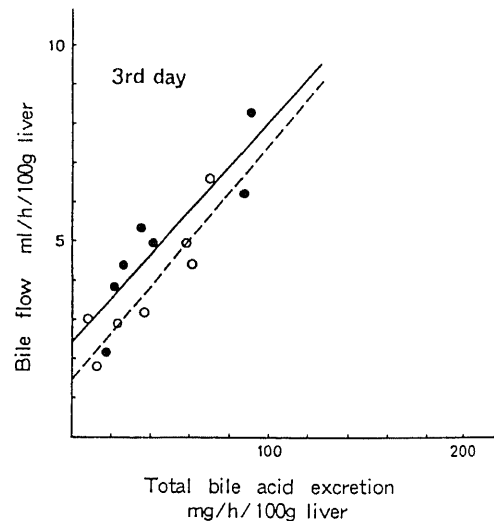


Fig. 16. Correlation between bile flow rate and total bile acid excretion rate in two groups on the third day after hepatectomy.

○, non-icteric group, $y = 0.059^c x + 1.54$, $r = 0.905$ ($n = 7$), $p < 0.01$; ●, icteric group, $y = 0.057^c x + 2.45^{a,b}$, $r = 0.891$ ($n = 7$), $p < 0.01$ (a & b, referred to Fig. 13; c, $p < 0.05$ compared to control).

Controlの回帰直線は $y=0.029x+1.37$ であった(図13). 肝切前の黄疸群では利胆効率を示す回帰直線の傾きが増加する傾向と, 胆汁酸依存性胆汁量を示す回帰直線のy軸への外挿値が軽度低下する傾向が見られた(図14). 肝切後1日目でも同様に両群ともに回帰直線の傾きの増加する傾向と, y軸外挿値の低下がみられた. 両群間の比較ではy軸外挿値が無黄疸群に比し黄疸群で低い値を示した(図15). 3日目では両群ともにcontrolに比し, 回帰直線の傾きが増加する傾向がみられ, 両群間の比較ではy軸外挿値が無黄疸群に比し黄疸群で高い値を示した(図16). 7日目では無黄疸群では回帰直線の傾きはcontrolに比し増加がみられたが, y軸外挿値は低い値を示した. 黄疸群ではcontrolと差はなく, 両群間の比較でも差はなかった. すなわち, 先に述べた黄疸群の7日目における肝胆汁量の増加は胆汁酸依存性胆汁量の増加によるものが主であると理解された(図17). 28日目では両群とも有意の相関関係はみられなかったが, 各点の分布は7日目と同様の傾向を示し, 黄疸群における肝重量当り肝胆汁量の増加は胆汁酸依存性胆汁量の増加によるものと理解された(図18).

5) 胆汁中総ビリルビン値

胆汁中総ビリルビン濃度は無黄疸群では肝切前は 39.3 ± 16.1 mg/dl (以下, 単位省略)であったが, 肝切後1日目に 123.8 ± 39.6 と上昇し, 以後漸減し, 28

日目には 49.4 ± 19.4 となった. 黄疸群では閉塞前は 80.3 ± 60.9 であったが, 肝切前に 28.1 ± 29.9 と低下を認め, 肝切後1日目に 134.2 ± 68.0 と上昇し, 以後漸減し, 28日目には 38.9 ± 25.6 となった. 各時期の両群の値を比較すると, 3日目以後は無黄疸群に比し, 黄疸群でやや低い値をとる傾向がみられ, 7日目では有意の黄疸群で低い値を示した(図19).

肝重量当り胆汁中総ビリルビン排泄率は, 無黄疸群では肝切前は 0.93 ± 0.34 mg/h/100 g liver (以下, 単位省略)であったが, 肝切後1日目 2.87 ± 1.67 , 3日目 3.49 ± 2.08 と増加し, 7日目, 28日目には低下し, 肝切前と同様の値を示した. 黄疸群では閉塞前は 1.70 ± 0.38 であったが, 肝切前に 0.94 ± 1.35 と低下を認め, 肝切後1日目に 3.42 ± 2.10 と増加し, 以後漸減し, 28日目には 1.44 ± 0.73 となった. 各時期の両群の値を比較したが, 有意の差はみられなかった(図20).

6) 胆汁中 Na^+ 値

胆汁中 Na^+ 濃度は, 無黄疸群では肝切前は 181.7 ± 21.9 mEq/l (以下, 単位省略)であったが, 肝切後1日目に 163.1 ± 11.0 と低下を認め, 3日目, 7日目も同様に低値を示し, 28日目に 178.3 ± 15.6 と回復した. 黄疸群では閉塞前は 180.0 ± 26.8 であったが, 肝切前に 163.3 ± 13.9 と低下し, 肝切後1日目, 3日目も同様に低値を示し, 7日目, 28日目に前値と同様の

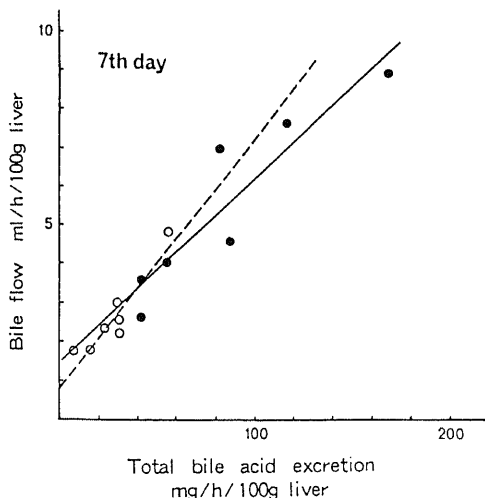


Fig. 17. Correlation between bile flow rate and total bile acid excretion rate in two groups on the 7th day after hepatectomy.

○, non-icteric group, $y=0.063x+0.88$, $r=0.932$ ($n=7$), $p<0.01$; ●, icteric group, $y=0.047x+1.44$, $r=0.924$ ($n=7$), $p<0.01$ (b & c, referred to Fig. 13. & 14).

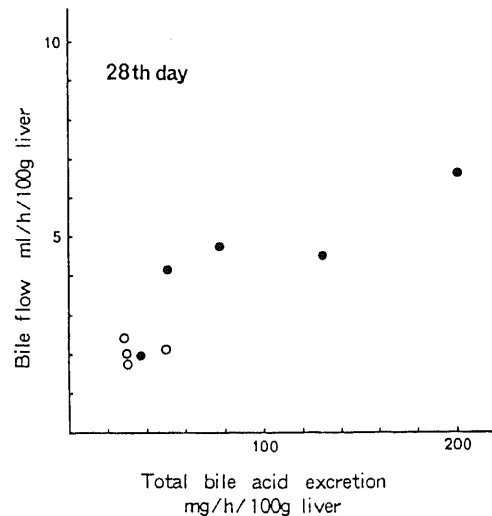


Fig. 18. Correlation between bile flow rate and total bile acid excretion rate in two groups on the 28th day after hepatectomy.

○, non-icteric group, $r=0.058$ ($n=4$), n.s.; ●, icteric group, $r=0.863$ ($n=5$), n.s.

値となった。いずれの時期でも、両群間に有意の差はみられなかった (図 21)。

肝重量当り胆汁中 Na^+ 排泄率は、ほぼ肝重量当り胆汁量と同様に変動した。すなわち、無黄疸群では、肝切前は $0.470 \pm 0.208 \text{ mEq/h/100 g liver}$ (以下、単位省略) であったが、肝切後 1 日目に 0.353 ± 0.152 と、軽度低下し、3 日目に 0.604 ± 0.275 と増加し、以後漸

減した。黄疸群では閉塞前は 0.493 ± 0.253 で、肝切前、肝切後 1 日目では変化はなく、肝切後 3 日目から 0.787 ± 0.310 と増加し、7 日目、28 日目と高値を示した。各時期の両群の値を比較すると、肝切後 7 日目、28 日目で無黄疸群に比し黄疸群で有意に高い値を示した (図 22)。

7) 胆汁中 Cl^- 値

胆汁中 Cl^- 濃度は、無黄疸群では肝切前は $71.4 \pm 10.2 \text{ mEq/l}$ (以下、単位省略) であったが、肝切後徐々に増加し、28 日目には 100.5 ± 7.0 となった。黄疸群で

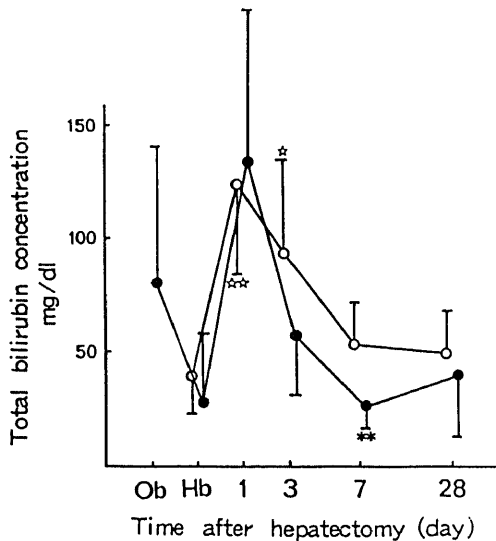


Fig. 19. Changes of total bilirubin concentration after 70% hepatectomy in two groups.

○—○, non-icteric group; ●—●, icteric group. Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. **, referred to Fig. 5; ☆, $p < 0.05$ compared to Hb in non-icteric group; ☆☆, referred to Fig. 7.

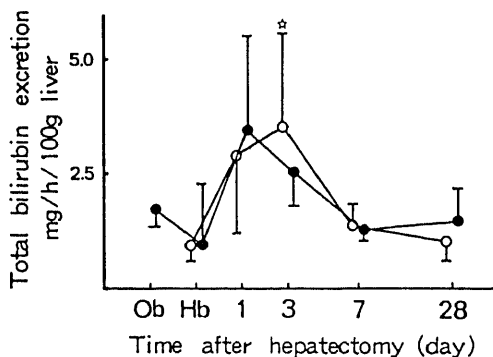


Fig. 20. Changes of total bilirubin excretion rate after 70% hepatectomy in two groups.

○—○, non-icteric group; ●—●, icteric group. Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. ☆, referred to Fig. 17.

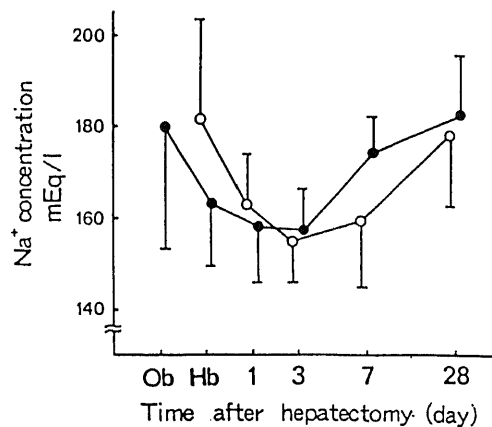


Fig. 21. Changes of sodium ion concentration after 70% hepatectomy in two groups.

○—○, non-icteric group; ●—●, icteric group. Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs.

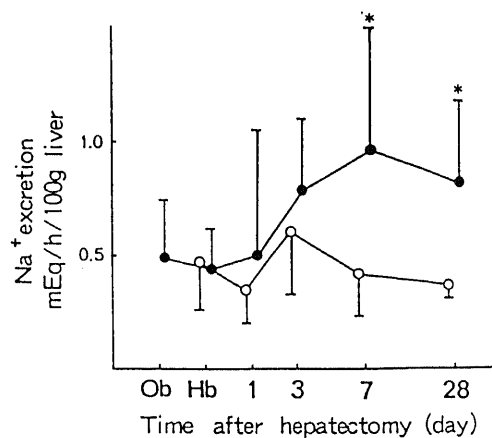


Fig. 22. Changes of sodium ion excretion rate after 70% hepatectomy in two groups.

○—○, non-icteric group; ●—●, icteric group. Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. *, referred to Fig. 5.

は閉塞前は 71.4 ± 10.2 であったが、肝切前に 118.0 ± 11.6 と上昇し、肝切後漸減し、28 日目には 92.6 ± 9.2 となった。各時期の両群の値を比較すると、肝切前、肝切後 1 日目、3 日目では無黄疸群に比し黄疸群で有意に高い値を示した (図 23)。

肝重量当り胆汁中 Cl^- 排泄率は、無黄疸群では肝切前は $0.187 \pm 0.084 \text{ mEq/h/100 g liver}$ (以下、単位省略) であったが、肝切後 3 日目に 0.357 ± 0.162 と上昇

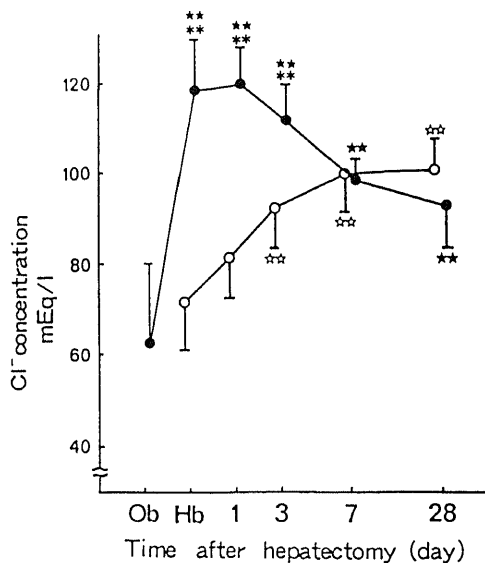


Fig. 23. Changes of chloride ion concentration after 70% hepatectomy in two groups. $\bigcirc-\bigcirc$, non-icteric group; $\bullet-\bullet$, icteric group. Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. **, referred to Fig. 5; ☆☆, referred to Fig. 7; ★★, referred to Fig. 9.

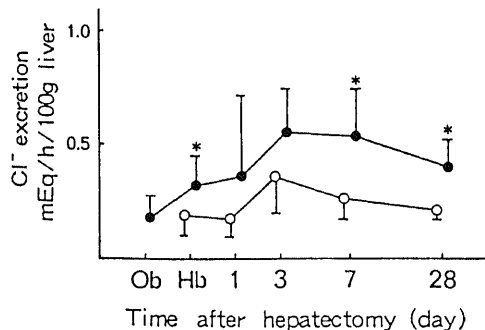


Fig. 24. Changes of chloride ion excretion rate after 70% hepatectomy in two groups. $\bigcirc-\bigcirc$, non-icteric group; $\bullet-\bullet$, icteric group. Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. *, referred to Fig. 5.

し、以後漸減した。黄疸群では閉塞前は 0.182 ± 0.101 であったが、肝切前に 0.320 ± 0.135 と上昇し、肝切後 3 日目に 0.552 ± 0.196 とさらに増加し、7 日目、28 日も高値を維持した。各時期の両群の値を比較すると、肝切前、肝切後 7 日目、28 日目で無黄疸群に比し黄疸群で有意に高い値を示した (図 24)。

8) 胆汁中 HCO_3^- 値

胆汁中 HCO_3^- 濃度は、無黄疸群では肝切前は $36.5 \pm 14.3 \text{ mEq/l}$ (以下、単位省略) であったが、肝切後 1 日目に 43.3 ± 15.7 とやや上昇し、以後漸減し、28 日目には 27.1 ± 8.1 となった。黄疸群では閉塞前は

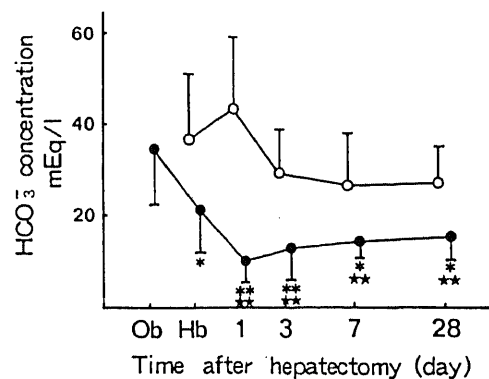


Fig. 25. Changes of bicarbonate ion concentration after 70% hepatectomy in two groups. $\bigcirc-\bigcirc$, non-icteric group; $\bullet-\bullet$, icteric group. Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. * & **, referred to Fig. 5; ☆☆, referred to Fig. 9.

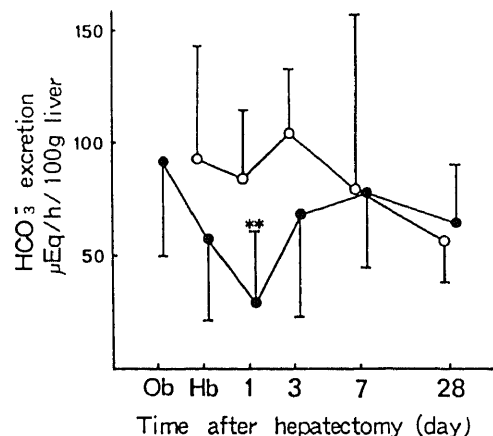


Fig. 26. Changes of bicarbonate ion excretion rate after 70% hepatectomy in two groups. $\bigcirc-\bigcirc$, non-icteric group; $\bullet-\bullet$, icteric group. Each value represents the mean \pm SD in four to seven dogs. **, referred to Fig. 5.

34.3±11.9であったが、肝切前に21.2±9.2と低下を認め、肝切後1日目にさらに10.0±4.6と低下し、28日目まで低値を維持した。各時期の両群の値を比較すると、肝切前から肝切後1日目、3日目、7日目、28日目の全経過を通じ無黄疸群に比し黄疸群で有意に低い値を示した(図25)。

肝重量当り胆汁中HCO₃⁻排泄率は無黄疸群では肝切前は92.8±51.0 μEq/h/100 g liver(以下、単位省略)であったが、肝切後1日目に83.9±31.0と軽度の低下を認め、3日目に104.0±29.6とやや上昇し、以後漸減した。黄疸群では閉塞前は91.4±41.0であったが、肝切前に低下し、肝切後1日目に29.1±32.3とさらに低下したが、3日目には68.2±45.7と肝切前とほぼ同様の値に戻り、以後横這いであった。各時期の両群の値を比較すると、肝切後1日目では無黄疸群に比し黄疸群で有意に低い値を示した(図26)。

考 察

閉塞性黄疸肝切除後の肝再生に関する実験的研究は1931年のMannら⁹⁾の報告をはじめとして多く行われている^{29)~11)}。これらの従来の閉塞性黄疸肝切除に関する実験は、肝再生能、肝の代謝あるいは肝予備能などについて検討しているが、肝のもう一つの重要な機能である胆汁分泌について、閉塞性黄疸肝切除後の再生肝で検討した報告は例をみない。

一方、胆汁分泌機構については、これまで胆汁生成部位による胆汁分画を基礎として、多くの研究がなされてきた。すなわち、胆汁分画は、肝細胞で生成される毛細胆管へ分泌される毛細胆管胆汁と細胆管及びこれより遠位側胆管で生成される細胆管胆汁とに分けられ、毛細胆管胆汁はさらに胆汁酸依存性胆汁と胆汁酸非依存性胆汁に分けられる^{12)~16)}。これらの概念は、エリスリトールやマンニトールを用いたクリアランス法により測定された毛細胆管胆汁量の定量に基づき確立されたものであり^{32)~37)}、また、胆汁量と胆汁酸排泄率との相関関係から胆汁酸依存性胆汁と胆汁酸非依存性胆汁に分ける概念が確立されてきた^{13)~16)}。しかし、最近、この様な生成部位による胆汁の区分けに矛盾する報告が散見され、Na⁺ K⁺ adenosine-triphosphatase, Na⁺ H⁺ antiport, Carbonic anhydraseなどの面から新たな胆汁排泄機構が論じられるようになってきている^{17)~19)}。このように胆汁分画の存在自体が不確かなものとなってきているものの、胆汁分泌機構の主体が胆汁酸によることは変わりなく、胆汁酸との関連において他の胆汁分泌機構の解明が試みられていると言える。

そこで、著者はこれまでの胆汁分泌機構に関する知

見に基づいて、閉塞性黄疸肝切除後の再生肝における胆汁分泌能について胆汁分析、肝組織血流、病理組織学的所見などから検討を加えた。

閉塞性黄疸肝切除後の病態については、閉塞性黄疸が肝重量再生に、いかなる影響をおよぼすかについてすら見解の一致はみられていない。これまでの多くの報告では肝切後も閉塞性黄疸を継続したものが多く、必ずしも臨床に則していない。そこで、著者は肝切前に黄疸を作製し、肝切時に同時に減黄処置も行った。著者の実験成績では4週目までの全経過を通じ、無黄疸群に比し、黄疸群で肝重量回復率の低下がみられ、病理組織学的所見とも一致した。しかし、この結果は黄疸群の全肝重量を黄疸作製後の切除肝重量から計算したものであり、閉塞性黄疸によって腫大した肝が肝切除時に同時に行われた減黄によって縮小することを考えにいれば、黄疸群の真の肝重量回復の遅延は著者の実験成績で示されたほど著名なものではない。

肝血流が胆汁分泌に及ぼす影響や、再生肝や閉塞性黄疸肝における肝血流量に関しても幾らかの知見が得られている。肝血流の低下が胆汁量や胆汁組成に影響を及ぼすと言う報告³⁸⁾³⁹⁾もあるが、一般には肝血流の低下に対してかなりの許容範囲を持ち、影響を受けないとされている⁴⁰⁾⁴¹⁾。また、再生肝においては、過去に肝血管床の減少に伴い門脈圧の亢進をきたし、単位肝重量あたり肝組織血流量が増加すると言う報告⁴²⁾もみられたが、これらの報告は肝血流量を実測したものは少なく、病理組織学的所見などから推測したものが多く、著者の実験成績では肝切後には若干の肝組織血流量の低下傾向がみられ、津村⁴³⁾の報告ともほぼ一致し、後に述べる肝切除後の肝胆汁量の増加に肝組織血流量が関与する可能性は少ないと思われた。一方、閉塞性黄疸肝の肝血流については、著者の実験成績では肝切前に肝組織血流量の低下がみられ、Steinerら⁴⁴⁾の組織学的所見からの見解と一致した。しかし、肝切除後は無黄疸群と黄疸群の間に差はなかった。すなわち、閉塞性黄疸は胆道系の拡張にともない、肝内の門脈系を圧排、縮小し、肝組織血流量を低下させるが、適切な減黄が行われれば、肝切除にもかかわらず、短期間に肝血流量の回復がみられると思われた。

肝の病理組織学的所見では胆汁うっ滞は黄疸群で高度にみられたが、無黄疸群でも軽度認められた。黄疸群における胆管炎の所見は肝切後早期に消失し、血液生化学的検査所見とも一致した。肝再生像は無黄疸群に比し黄疸群ではそのピークが遅れて出現し、28日目でも中等度の肝再生像が持続してみられた。この肝再生の遅延は後に述べる7日目、28日目における黄疸群の胆汁量および胆汁酸排泄率の増加に関係する可能

性があると思われた。

肝切除後再生肝の血液生化学的検査成績の推移については、無黄疸群では従来の成績とほぼ同様の傾向を示した⁴⁵⁾。これに対し、黄疸群では単純閉塞性黄疸解除後の推移と著明な差はなく⁴⁶⁾、閉塞性黄疸肝 70%切除後の残存肝が肝機能を代償するだけの肝予備能を有していたことを示すものと思われた。また、血中総胆汁酸値についても単純閉塞性黄疸解除後の変化とほぼ同様に黄疸群では肝切除後に急速な低下を認めた。

著者の実験では胆汁採取を無麻酔下としたため、実験の全経過を通じ、胆汁は完全外瘻とした。さらに、肝切前の胆汁を無麻酔下で得るため、肝切前あるいは閉塞性黄疸作製前に 1 週間の外瘻期間をおいた。また、胆汁量あるいは胆汁組成を解析するに際して、肝重量当りの機能を評価するために、胆汁量では体重当り胆汁量を求めるとともに、肝重量当り胆汁量を求め、胆汁組成では濃度とともに肝重量当り排泄率を求めた。

肝重量当り胆汁量が肝切除後に増加することはよく知られている。著者の実験成績でも肝重量当り胆汁量は無黄疸群、黄疸群ともに肝切前に比し肝切後に亢進し、無黄疸群に比し黄疸群でより亢進する傾向がみられた。この肝切後の胆汁量の増加の原因については報告者によりかなり見解が異なる。Sanz ら⁴⁷⁾は肝切後に胆汁酸依存性胆汁の増加と非依存性胆汁の減少を認め、periportal area の肝再生が先行することがこの変化に関与すると述べており、Uesugi ら⁴⁸⁾は肝切除早期の胆汁量の増加は胆汁酸の利胆効率が増加するためであると推察している。一方、Ichikawa ら⁴⁹⁾は肝切後に胆汁酸非依存性胆汁排泄の亢進を認めたと報告し、太田⁴⁵⁾は肝切後の胆汁量の増加に HCO_3^- 濃度の増加を伴うことから、細胆管レベルでの胆汁分泌亢進であると推察している。著者の無黄疸群の実験成績をみると、肝切除 3 日目に肝切前に比し、肝重量当り胆汁量の増加をみたが、7 日目以後は、肝切前と有意の差はなくなった。胆汁量の増加を見た肝切除 3 日目の胆汁組成を見てみると、胆汁中総胆汁酸濃度は低下し、胆汁中総胆汁酸排泄率は肝切前とほぼ同様の値であった。胆汁量と総胆汁酸排泄率の相関関係を見ると、胆汁酸非依存性胆汁量を示す y 軸外挿値は control の値と差はなく、胆汁酸の利胆効率を示す回帰直線の傾きが前の値に比し増加していた。また、胆管性胆汁分泌を示すと考えられている HCO_3^- 排泄量の増加はみられなかった。以上の成績から、無黄疸群における肝切除 3 日目の肝重量当り胆汁量の増加は胆汁酸の利胆効率の増加によることが示された。この利胆効率の増加の原因としては、胆汁酸の種類の変化が考えられる。著者の実験では全期間を通じ総胆管外瘻としたため、胆汁

酸の種類は一次胆汁酸のみとなり、肝切後には CA の増加と CDCA の低下をみたが、この変化が利胆効率に影響をおよぼしたとは考え難く、さらに詳細については各種の胆汁酸の抱合形態の検討が必要と思われた。

一方、閉塞性黄疸解除後胆汁量の変化については、白川⁵⁰⁾は、閉塞性黄疸解除直後には胆管上皮性の水分電解質分泌機構が胆汁分泌量に大きく影響を及ぼすと述べている。また、Preisig ら⁵¹⁾も臨床例で閉塞性黄疸解除後の胆汁量の増加は胆管性の分泌亢進であろうと推察している。一般には臨床例では PTCO 後の胆汁分泌量は必ずしも亢進はみられず、むしろやや減少することが多いと考えられている。しかし、時に 1 日 1000 cc 以上の多量胆汁症例の報告もみられ、永川ら⁵²⁾はやはりこの亢進には HCO_3^- の濃度の上昇を見ることから胆管性の分泌亢進の関与を推察している。このように、閉塞性黄疸解除後には必ずしも胆汁分泌に亢進はみられず、亢進をみるものでは HCO_3^- 濃度の上昇を伴うことから、胆管性分泌の亢進が関与するという考えが一般的である。著者の黄疸群の実験成績を見ると 3 日目では無黄疸群と同様に胆汁量の増加を認め、その胆汁組成を見ると、胆汁中総胆汁酸濃度および排泄率、胆汁量と総胆汁酸排泄率の相関関係から求めた胆汁酸非依存性胆汁量や利胆効率など、いずれも無黄疸群と同様の傾向を示し、その胆汁量の増加は胆汁酸の利胆効率の増加によると考えられた。しかし、肝切除 7 日目では、3 日目と異なり、無黄疸群では胆汁量が肝切時の値に近く復するのに対し、黄疸群ではさらに増加し、無黄疸群との間に有意の差を認め、28 日目でも同様の傾向がみられた。黄疸群の胆汁中総胆汁酸値の推移を見ると、肝切前に低下し肝切除 3 日目から増加し、7 日目では無黄疸群に比し、濃度、排泄率ともに有意に上昇した。28 日目では、検索頭数が少なく、有意差はないものの、7 日目と同様の傾向を示した。胆汁量と総胆汁酸排泄率との相関関係を見ると、胆汁量の両群間の差が特に著明であった肝切除 7 日目では、黄疸群では回帰直線の傾きと y 軸への外挿値の両者とも control と差はなく、また、無黄疸群の肝切除 7 日目の回帰直線との間にも差はみられず、黄疸群では胆汁酸排泄の増加にともない、胆汁量が増加していることがわかる。黄疸群の胆汁中 HCO_3^- 濃度は肝切除全期間を通じ、無黄疸群に比し有意に低い値を示したが、肝重量当り HCO_3^- 排泄率でみると、肝切除 1 日目の黄疸群を除き有意の差はなく、胆汁量の増加により見かけ上、濃度の低下を示したと思われた。しかし、肝切除 1 日目では無黄疸群に比し、排泄率でも有意に低い値を示した。これは、従来の胆汁中 HCO_3^- 排泄機構の考えからは胆管性胆汁分泌の低下を意味するところである

が、先に述べた諸家の報告による閉塞性黄疸解除後の胆汁中 HCO_3^- 排泄の亢進とは一致しない。しかし、胆汁中 HCO_3^- 排泄に関しては、最近、Erlinger ら¹⁸⁾の述べる $\text{H}^+ \text{Na}^+$ antiport の関与や、Hoffmann ら¹⁹⁾の言う chole-hepatic recycling などの考えから、新しい排泄機構が解明されつつあり、今後のこのような新しい胆汁排泄機構の解釈から、閉塞性黄疸肝切除後の胆汁中 HCO_3^- 排泄の低下が説明されることが期待される。しかし、いずれにせよ、著者の実験では黄疸群の胆汁量の増加に胆管性胆汁分泌が関与する可能性は少ないと思われた。胆汁中 HCO_3^- 濃度は肝切前から肝切後3日目まで閉塞前に比しやや低下する傾向をみ、7日目から閉塞前と同様の値を示した。この変動は胆汁中 Na^+ が胆汁中胆汁酸の counter cation として排泄されるため胆汁酸排泄の変動の影響を受けるものと推察された。また、黄疸群の胆汁 Cl^- は肝切後1日目に増加し、以後漸減したが、これは HCO_3^- や胆汁酸などの他の陰イオン濃度の低下に対する代償性の増加と思われた。胆汁中 pH の変化は胆汁中 HCO_3^- 濃度の変化をほぼ反映したものと思われた。また、黄疸群における肝切前の胆汁中浸透圧の増加は Cl^- 濃度の増加を反映しているものと思われた。以上の考察から、閉塞性黄疸肝切除後の胆汁量の増加は胆汁中への胆汁酸排泄の増加に起因し、利胆効率の増加や、胆管性胆汁分泌の関与は少ないと考えられた。

さて、閉塞性黄疸肝切除後の胆汁酸排泄の亢進の原因については、閉塞性黄疸解除後に胆汁酸排泄が亢進したと言う報告はなく、肝再生に起因するものと考えられる。この現象を再生肝の肝予備能という点から推察すると、無黄疸群では70%肝切除後の再生肝は胆汁分泌という機能面からは一時的な胆汁酸の利胆効率の変化をきたしたのみで、肝切後7日目にはほぼ生理的な状態近くまで復帰したのに対し、黄疸群では機能的には肝切除後7日目および28日目においても、なお、生理的な状態には復帰できず、再生肝の胆汁分泌能の予備能の賦活化が過剰になされ、胆汁量および胆汁酸排泄の増加をきたしたと考えられた。

最後に、肝切後のビリルビン代謝について述べる。胆汁中総ビリルビン濃度および排泄率は両群とも肝切除後に亢進する傾向がみられ、肝切後7日目では無黄疸群に比し黄疸群で胆汁中総ビリルビン濃度の低下がみられたが、排泄率では差はなく、胆汁量の増加による希釈と考えられた。また、黄疸群では肝切後、黄疸が遷延することなく、良好な減黄を示したことより、1週間閉塞性黄疸肝に対し70%肝切除を施行しても、残存肝のビリルビン排泄能は充分に維持されると思われた。

結 論

閉塞性黄疸肝に対する大量肝切除後の病態を、特に胆汁分泌能の面から解明するため、雑種成犬を用いて、無黄疸70%肝切除犬（無黄疸群）と、1週間閉塞性黄疸70%肝切除犬（黄疸群）を作製し、肝切除前後にわたって経時的に肝重量回復率、肝組織血流量、病理組織学的所見、血液生化学的検査所見、胆汁量、胆汁組成の変動について検索を行った。その結果、以下の成績を得た。

1. 肝重量回復率は肝切後の全期間を通じ、無黄疸群に比し黄疸群で低い値を示し、黄疸群で肝重量回復の遅延がみられた。

2. 肝組織血流量は無黄疸群では肝切除後に低下傾向を認めた。無黄疸群では黄疸解除後に有意の低下を認めたが、肝切除後は無黄疸群と差はなかった。

3. 肝の病理組織学的所見では無黄疸群に比し黄疸群で肝再生像のピークがやや遅れて出現し、黄疸群では肝切後28日目でも中等度の肝再生像が持続してみられた。

4. 血液生化学的検査成績では総蛋白、GOT 値、GPT 値、ヘパプラスチンテスト値は両群間に差はなく、総ビリルビン値、AIP 値、 γ GTP 値は黄疸群で肝切除後に有意に高い値を示したが、肝切後3日目ないし7日目には無黄疸群と有意の差は認められなくなった。

5. 肝重量当り胆汁量は無黄疸群では肝切後3日目に増加し、7日目以後は肝切前の値に復した。これに対し、黄疸群では3日目は無黄疸群と同様の値であったが、7日目以後も増加し、無黄疸群に比し高い値を示した。

6. 胆汁中 pH 値は肝切後1日目、3日目で無黄疸群に比し黄疸群で有意に低い値を示した。胆汁浸透圧は肝切時に無黄疸群に比し黄疸群で有意に高い値を示した。

7. 胆汁中胆汁酸排泄率は肝切後7日目に無黄疸群で有意に高い値を示した。また、肝重量当り肝胆汁量と胆汁酸排泄率の相関関係では肝切後7日目の両群の回帰直線に差はなく、黄疸群では胆汁酸排泄率の増加にともない胆汁量が増加していた。

8. 胆汁中総ビリルビン排泄率は両群間に差はなく、良好な排泄を示した。

9. 胆汁中 Na^+ 濃度は両群とも肝切除後にやや低下する傾向がみられたが、両群間に差はなかった。胆汁中 Cl^- 濃度は肝切前、肝切後1日目、3日目で無黄疸群に比し黄疸群で有意に高い値を示した。胆汁中 HCO_3^- 排泄率は肝切後1日目で無黄疸群に比し黄疸

群で有意に低い値を示した。

以上より、1週間閉塞性黄疸肝に対する70%肝切除術後では、肝重量の回復の遅延がみられ、閉塞性黄疸による障害が再生肝に加わったことにより胆汁分泌能の予備能が過剰に賦活化され、胆汁酸依存性胆汁の増加による胆汁量の増加をきたすものと推論した。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師宮崎逸夫教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、終始直接御教示頂いた金沢医療短期大学の永川宅和教授に厚く感謝の意を表します。さらに、統計学的検討について御教示頂いた金沢大学衛生学教室の橋本和夫教授と、病理組織学的所見について御教示戴いた金沢大学第二病理学教室の中沼安二教授に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第28回日本消化器病学会大会（昭和61年10月、金沢市）において発表した。

文 献

- 1) Mann, F. C. Fishbach, F. C., Gay, J. G., Green, G. F.: Experimental pathology of the liver, studies III, IV, V. Arch. Path., **12**, 787-793 (1931).
- 2) Higgins, G. M. & Anderson, R. M.: Experimental pathology of the liver VII. Restoration of the liver after partial surgical removal and ligation of the bile duct in white rats. Arch. Path., **14**, 42-49 (1932).
- 3) Cameron, G. R.: Liver regeneration and biliary obstruction. J. Path. Bact. **41**, 283-288 (1935).
- 4) Andrus, C. H., Pechet, G. & MacDonald, R. A.: Bile duct obstruction and regeneration of the liver. Proc. Exptl. Biol. Med., **106**, 809-812 (1961).
- 5) Ferguson, C. C., Rogers, C. S. & Vars, H. M.: Liver regeneration in presence of common bile duct obstruction. Am. J. Physiol., **159**, 343-350 (1949).
- 6) Weinbren, K.: The effect of bile duct obstruction on regeneration of the rat's liver. Brit. J. Exptl. Pathol., **34**, 280-289 (1953).
- 7) Yamamoto, M., Yamada, T., Ida, T. & Ozawa, K.: Inhibitory effects of jaundice on regenerating liver. Res. Exp. Med., **171**, 121-128 (1977).
- 8) 楊 伯仁: 黄疸肝切除後の肝再生に関する実験的研究(特に核酸蛋白代謝について). 十全医会誌, **89**, 382-402 (1980).
- 9) 野口 孝: 閉塞性黄疸における肝予備力と肝切除限界の研究. 日外会誌, **80**, 931-940 (1979).
- 10) 山脇武敏: 閉塞性黄疸における肝切除の実験的研究. 肝臓, **21**, 872-882 (1980).
- 11) 山本宣一: 閉塞性黄疸における肝切除の実験的研究—特に肝切除可能時期の検討—. 日外宝, **49**, 464-476 (1980).
- 12) Wheeler, H. O. & Mancusi-Ungaro, P. L.: Role of bile ducts during secretin choleresis in dogs. Am. J. Physiol., **210**, 1153-1159 (1966).
- 13) Berthelot, P., Erlinger, S., Dhumeaux, D. P. & Preaux, A.: Mechanism of phenobarbital induced hypercholeresis in the rat. Am. J. Physiol., **219**, 809-813 (1970).
- 14) Erlinger, S., Dhumeaux, S., Berthelot, P. & Dumout, M.: Effect of inhibitors of sodium transport on bile formation in the rabbit. Am. J. Physiol., **219**, 416-422 (1970).
- 15) Wheeler, H. O.: Secretion of bile acids by the liver and their role in the formation of hepatic bile. Arch. Intern. Med., **103**, 533-541 (1972).
- 16) Boyer, J. L. & Bloomer, J. R.: Canalicular bile secretion in man: studies utilizing the biliary clearance of (¹⁴C)-mannitol. J. Clin. Invest., **54**, 773-784 (1974).
- 17) Bear, C. E. & Strasberg, S. M.: Techniques for studying biliary secretion; Electrolytes in bile. Hepatology, **4**, 25S-30S (1984).
- 18) 木谷健一: 胆汁の排泄機構. 肝胆脾, **13**, 835-840 (1986).
- 19) Yoon, Y. B., Hagey, L. R., Hofmann, A. F., Gurantz, D., Michelotti, E. L. & Steinbach, J. H.: Effect of side chain shortening on the physiologic properties of bile acids: hepatic transport and effect on biliary secretion of 23-nor ursodeoxycholate in rodent. Gastroenterology, **90**, 837-852 (1986).
- 20) 牧野隆光, 坂本文夫, 幸坂宣俊, 金沢秀典, 堂園孝史, 古川陽太郎, 石田 博, 黒田 肇, 常岡健二: 水素ガスクリアランス法による肝組織血流量測定とその臨床応用(第2報). Progress of Digestive Endoscopy, **21**, 125-129 (1982).
- 21) 水野映二, 仁科甫啓, 北村元仕: 血清総蛋白定量法の改良. 臨床病理, **19**, 427-430 (1971).
- 22) 日本消化器病学会肝機能研究会: 血清トランスアミナーゼ測定標準操作法補遺. 医のあゆみ, **69**, 577-579 (1969).
- 23) 渡辺賢誠, 津田登代子, 北村元仕: 血清アルカリホスファターゼ測定法. 臨床病理, **15**, 708-712 (1967).
- 24) 塚田敏彦, 長 裕子: γGTP-ディスクリート法, フロー法—. Medical Technology, **15**, 41-48 (1987).

- 25) Jendrassik, L. & Cleghorn, R. A.: Photo-metrische Bilirubinbestimmung. *Biochem. Z.*, **289**, 1-14 (1936).
- 26) Schwartz, P., Bergmann, K. & Paumgerther, G.: A simple method for the estimation of bile acids in serum. *Clin. Chim. Acta.*, **50**, 197-206 (1974).
- 27) Maeda, M., Ohama, H., Takeda, H. Yabe, M., Nambu, M. & Namihisa, T.: Identification of 3β , 7β -dihydroxy-5 β -cholan-24-oic acid in serum from patients treated with ursodeoxycholic acid. *J. Lipid Res.*, **25**, 14-26 (1984).
- 28) 金井 泉, 金井正光: 臨床検査法提要, 第 28 版, VII-15-VII-17 頁. 金原出版株式会社, 東京, 1978.
- 29) 金井 泉, 金井正光: 臨床検査法提要, 第 28 版, VII-23-VII-24 頁. 金原出版株式会社, 東京, 1978.
- 30) 斉藤正行: 超微量血液ガス分析器の日常臨床への利用. *臨床検査*, **1**, 49-55 (1957).
- 31) England, J. M.: Medical research, A statistical and epidemiological approach. p.147-148, Churchill Livingstone, London, 1975.
- 32) Forker, E. L.: Two sites of bile formation as determined by mannitol and erythritol clearance in the guinea pig. *J. Clin. Invest.*, **46**, 654-663 (1969).
- 33) Forker, E. L.: Bile formation in guinea pigs; Analysis with inert solutes of graded molecular radius. *Am. J. Physiol.* **215**, 56-62 (1968).
- 34) Forker, E. L.: The effect of estrogen on bile formation in the rat. *J. Clin. Invest.* **48**, 654-663 (1969).
- 35) Forker, E. L., Hicklin, T. & Sornson, H.: The clearance of mannitol and erythritol in rat bile. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **126**, 115-119 (1970).
- 36) Forker, E. L.: Hepatocellular uptake of inulin, sucrose and mannitol in rats. *Am. J. Physiol.*, **219**, 1568-1573 (1970).
- 37) Wheeler, H. O., Ross, E. D. & Bradley, S. E.: Canalicular bile production in dogs. *Am. J. Physiol.*, **214**, 866-859 (1968).
- 38) Boyer, J. L.: New concepts of mechanisms of hepatocyte bile formation. *Physiol. Rev.*, **60**, 303-326 (1980).
- 39) Tavaloni, N., Reed, J. S. & Boyer, J. L.: Hemodynamic effects on determinants of bile secretion in isorated rat liver. *Am. J. Physiol.*, **234**, E584-E592 (1978).
- 40) Preisig, R., Rankin, J. G., Sweeting, J. G., Williams, R. & Bradrey, S. E.: Formation during hepatic ischemia. *J. Clin. Invest.*, **42**, 966 (1963).
- 41) Brauer, R. W., Lenong, G. F. & Holloway, R. J.: Mechanics of bile secretion, Effect of perfusion pressure and temperature on bile flow and bile secretion pressure. *Am. J. Physiol.*, **177**, 103-112 (1954).
- 42) Ravinovici, N. & Wiener, E.: Hemodynamic changes in the hepatectomized liver of the rat and their relationship to regeneration. *J. Surg. Res.*, **3**, 3-8 (1963).
- 43) 津村 元: 肝切除後の肝血流動態の変化に関する実験的研究— ^{198}Au コロイド法, KICG, 水素クリアランス法による比較検討—. *日外会誌*, **87**, 536-546 (1986).
- 44) Steiner, P. E. Martinez, J. B.: Effects on the rat liver of bile duct, portal vein and hepatic artery ligations. *Am. J. Path.*, **39**, 257-289 (1961).
- 45) 太田哲生: 肝切除後の再生肝における胆汁分泌能ならびに Indocyanine Green 色素排泄能の回復過程に関する実験的研究. *十全医会誌*, **94**, 525-539 (1985).
- 46) 小田切春洋: 閉塞性黄疸解除後の胆汁排泄能回復過程に関する実験的研究. *十全医会誌*, **91**, 429-451 (1982).
- 47) Sanz, A., Zamora, S., Lopez, M. A. & Esteller, A.: Relative changes in bile secretion during rat liver regeneration. *Rev. esp. Fisiol.*, **39**, 455-460 (1983).
- 48) Uesugi, T., Bognacki, J. & Levine, W. G.: Biliary excretion of drugs in the rat during liver regeneration. *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 1187-1193 (1975).
- 49) Ichikawa, H., Yamanaka, K., Tobe, T. & Mizumoto R.: Bile secretion in regenerating liver—A comparison of hepatic resection and ligation of the portal vein branch in dogs. *gastroentel. Japonica*, **19**, 320-327 (1984).
- 50) 白川洋一: 胆道閉塞解除後の胆汁分泌機序と胆汁酸排泄の臨床的意義に関する研究. *日外会誌*, **82**, 633-646 (1981).
- 51) Preisig, R., Bucher, H., Stirnemann, H. & Tauber, J.: Postoperative cholerisis following bile duct obstruction in man. *Rev Franc. Etudes Clin. Et Biol.*, **14**, 151-158 (1969).
- 52) 永川宅和, 東野義信, 滝 邦知, 小西一朗, ソンデイ B, 浅野栄一, 宮崎逸夫: 多量胆汁症例について. *医のあゆみ*, **121**, 129-131 (1982).

Experimental Study on Bile Secretion During Liver Regeneration After Major Resection of the Liver with Obstructive Jaundice Takayoshi Akiyama, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med. Soc., **96**, 653—673 (1987)

Key words : hepatectomy, liver regeneration, bile secretion, bile acid, obstructive jaundice

Abstract

Bile secretion during liver regeneration after major resection of the liver with obstructive jaundice was studied in mongrel dogs. In the non-icteric group seventy percent hepatectomy was carried out, while in the icteric group the common bile duct was artificially obstructed for 1 week, followed by release of the obstruction and seventy percent hepatectomy. Recovery rate of liver weight, hepatic tissue blood flow, serum biochemical components, bile flow volume and bile composition were investigated, together with histopathologic changes of the liver on the 1st, 3rd, 7th and 28th day after hepatectomy. The recovery rate of liver weight in the icteric group was lower than in the non-icteric group on every interval after hepatectomy, and it was proved histopathologically. The hepatic tissue blood flow decreased slightly after hepatectomy in the non-icteric group, while in the icteric group it decreased after obstructive jaundice, but presented nearly the same values as the non-icteric group after hepatectomy. The bile flow rate per unit liver weight showed an increment on the 3rd day after hepatectomy in both groups, and on the 7th and 28th days it returned to the level before hepatectomy in the non-icteric group, while it showed higher levels in the icteric group. The total bile acid excretion volume per unit liver weight represented a higher level in the icteric group than in the non-icteric group on the 7th day after hepatectomy. The regression line of the correlation between the bile flow rate and the total bile acid excretion rate showed no difference between the two groups on the 7th day after hepatectomy. The sodium ion concentration of bile decreased slightly after hepatectomy in both groups. The chloride ion concentration of bile showed a higher level in the icteric group than in the non-icteric group before hepatectomy, 1st and 3rd day after hepatectomy. The bicarbonate ion excretion per unit liver weight represented a lower level in the icteric group than in the non-icteric group on the 1st day after hepatectomy. The total bilirubin excretion of bile was not prevented after hepatectomy in either group. The above finding show that major resection of the liver with obstructive jaundice induces the delay in the recovery of liver weight and the increase of bile flow due to the increment of bile acid dependent fraction. It is speculated that this increment of bile flow is caused by excessive stimulation of the functional reserve of bile secretion by obstructive jaundice.